Aus der medicinischen Klinik in Bonn.

Untersuchungen

über

die chemische Natur des Schleimkörpers der Magenschleimhaut.

Dissertation

bei der

Meldung zum Doktorexamen

der medicinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu BONN

vorgelegt

von

Werner Cremer,

cand. med.

aus Cöln a. Rh.

Bonn 1895

Buchdruckerei Jos. Bach Wwe.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0106

Das schleimige Sekret der sog. Schleimhäute des Thierkörpers, insbesondere der des Verdauungstraktus ist stets für den Kliniker wie für den physiologischen Chemiker ein Gegenstand grossen Interesses und eifrigster Forschung gewesen, doch haben erst die Forschungen der neuesten Zeit, insbesondere die wertvollen Arbeiten von Landwehr, Hammarsten, Kossel und seiner Schüler uns darüber aufgeklärt, dass wir mit dem Worte „Schleim" chemisch ganz verschiedene Substanzen bezeichnen, welche nur die eine, äussere Eigenschaft gemein haben, dass ihre Lösung eine fadenziehende Beschaffenheit zeigt. Nach der alten Ansicht war die Substanz, welche „dem Schleim" seine schleimige Konsistenz, die Eigenschaft sich zu Fäden auszuziehen, allein verleiht, das Mucin, ein Körper, der aus den Elementen C, O, N und H besteht, und den man deshalb zu den Eiweisskörpern rechnete. Da eine Reindarstellung des Mucin noch nicht gelungen war, so herrschten über die Eigenschaften dieses Körpers und sein chemisches Verhalten grosse Meinungsverschiedenheiten bei den Autoren, doch stimmten die Ansichten im Allgemeinen darin überein, dass das Mucin sich dadurch charakterisiere, dass es aus seiner fadenziehenden Lösung durch Essigsäure fällbar und in einem Ueberschuss der Säure unlöslich ist.

Die alte Darstellungsweise war kurz folgende: Die bis zur Filtrirbarkeit verdünnten Flüssigkeiten oder

Extrakte mit Wasser bezw. Kalkwasser werden filtriert, mit Essigsäure im Ueberschuss gefällt, und der Niederschlag wird durch lange fortgesetztes Auswaschen mit verdünnter Essigsäure und später mit destilliertem Wasser gereinigt.

Die ersten genaueren Untersuchungen über Mucin beschäftigten sich mit der Frage, ob das Mucin schwefelhaltig sei, oder nicht. Jernström[1]) gelang es durch seine Untersuchungen über das Nabelstrangmucin den Schwefelgehalt dieses Körpers nachzuweisen.

Ferner hatte schon Eichwald darauf hingewiesen, dass: „Mucin einen gepaarten Stoff darstelle. Der eine Atomkomplex komme ihm mit allen genuinen Eiweisskörpern gemeinsam zu, während der andere unter gewissen Verhältnissen als Zucker austräte.“ Weitere Untersuchungen von Hammarsten[2]) und Landwehr[3]) bestätigen in der That, dass man beim Kochen des Mucin mit Mineralsäueren einen zuckerähnlichen, alkalische Kupferoxydlösung reduzierenden Körper erhält. Landwehr erklärte diesen Körper für eine Verunreinigung des Mucins, ja er ging noch weiter und behauptete, Mucin sei kein einheitlicher, chemischer Körper, sondern ein blosses Gemenge von Eiweiss (Globulin) und tierischem Gummi. Gegenüber dieser Ansicht Landwehrs wies Hammarsten[4]) durch eine Reihe von Versuchen die chemische Selbständigkeit des Mucins nach, indem er zeigte, dass Gemenge von Globulin und tierischem Gummi sich ganz anders verhalten als typische Mucinlösungen.

Bisher war man von der Ansicht ausgegangen, dass der Körper, welcher den verschiedenen Schleimsekreten des Thierkörpers ihre schleimige Beschaffenheit giebt, ein und dieselbe Substanz sei und hatte deshalb nur von

„dem Mucin“ als dem einzigen schleimbildenden Körper gesprochen. Als man sich später der Aufgabe unterzog, die einzelnen Schleimprodukte, wie z. B. den Gallenschleim, den Schleim der Submaxillardrüse, des Nabelstranges etc. gesondert zu untersuchen, fand man eine Reihe von Substanzen, die in den wichtigsten Eigenschaften übereinstimmen, durch Löslichkeits- und Fällungsverhältnisse jedoch sich unterscheiden. So gelang es Hammarsten aus dem Fusse der Weinbergschnecke und aus dem Mantel des Thieres zwei verschiedene Mucine darzustellen; diesen Mucinen ähnlich aber nicht ihnen identisch ist das von ihm zuerst rein dargestellte Mucin der Submaxilaris vom Rind, sowie das Mucin des menschlichen Nabelstranges. Es produziert also der thierische Organismus verschiedene Mucine, und somit dient der Begriff Mucin für eine Gruppe in ihren Eigenschaften sehr ähnlicher aber nicht identischer Substanzen.

Weitere Untersuchungen förderten neue Körper zu zu Tage, so gelang es Fr. Müller einen durch Essigsäure fällbaren mucinähnlichen Körper aus dem Harn darzustellen, welcher sich bei genauerer Untersuchung als ein gänzlich anderer Körper herausstellte. Landwehr[5]) beschäftigte sich sehr eingehend mit dem Gallenschleim und stellte einen von ihm als „Gallenmucin“ bezeichneten Körper dar. Diese Versuche veranlassten Hammarsten auf eine weitere für die Mucine charakterische Eigenschaft hinzuweisen, nämlich, dass diese Körper keinen Phosphor enthalten. Er sowohl wie Kossel unterscheiden eine weitere Gruppe von Körpern, denen die Fähigkeit Schleim zu bilden zukommt, die Nucleine, welche sich durch ihren Phosphorgehalt wesentlich von den Mucinen unterscheiden. So stellte Walter[6]), ein Schüler Kossels, aus dem Karpfensperma das Ichtulin, einen Phosphor-

haltigen Körper dar, welcher zur Gruppe der Nucleine gehört.

Unter diesen Verhältnissen schien es ein Leichtes zu sein, die Nucleine von den Mucinen zu unterscheiden, obwohl beide Körper grosse Aehnlichkeit haben und beide meistens zusammen gefunden werden, indem bei der Fällung durch Essigsäuere sowohl Mucine wie Nucleine ausfallen; denn einmal diente der Phosphorgehalt als Unterscheidungsmerkmal, und zweitens geben die Mucine beim Kochen mit Mineralsäuren einen Kupferoxyd reduzierenden Körper, während man letzteres Verhalten bei den Nucleinen nicht gefunden hatte, Doch Walter [6]) gelang es aus dem Nuclein der Hefe beim Kochen einen zuckerähnlichen Körper zu gewinnen, und man musste zugeben, dass der positive Ausfall einer Reduktionsprobe nicht mehr für Mucin entscheidend war, da man auch eine Verunreinigung des Mucins mit einem Nuclein oder sogar reines Nuclein vor sich haben konnte. Der Wegfall dieses einen Unterscheidungsmerkmales war um so bedauerlicher als jetzt ausser geringen Unterschieden in der Löslichkeit nur noch der Phosphorgehalt als einziges Charakteristikum übrig blieb, und eine, wenn auch nur qualitative Bestimmung des Phosphorgehaltes bei diesen Körpern mit nicht geringen Schwierigkeiten verbunden ist.

Eine wertvolle Arbeit Salkowski's [7]), in welcher der Verfasser den Zweck verfolgt, die Bedingungen, unter denen die reduzierende Substanz bei Mucinen und bei Nucleinen abgespalten wird, genauer festzustellen, möge hier ausführlicher besprochen werden. Salkowski zeigte, dass das oben erwähnte Submaxillarismucin Hammarstens viel leichter und schneller den zuckerähnlichen Körper abzuspalten vermag, als Substanzen, die der Nuc-

leingruppe angehören. Er benutzte zu seinen Versuchen eine verdünnte 7,5% Salzsäure, erhitzte auf dem Wasserbade und fand dass Submaxillarismucin vom Rind nach weniger als 10 Minuten langem Erhitzen mit der angegebenen Salzsäure eine deutliche Reduktion ergab, während das Nucleohiston, ein von Lilienfeld dargestellter Nucleinkörper, und das aus Eidotter dargestellte sog. Nucleoalbumin beim Erhitzen mit derselben Menge gleichverdünnter Säure nach $^1/_2$ 3stündigem Kochen noch keine Reduktion zeigten. Obwohl diese genau ausgeführten Versuche einen klar zu Tage liegenden Unterschied bei der Abspaltung der reduzierenden Substanz für die erwähnten Körper zeigen, wird es doch wohl noch von weiteren, noch mehr Körper der beiden erwähnten Gruppen umfassenden Untersuchungen abhängig sein, ob dies Salkowski'sche Verfahren, dem eine gewisse Bedeutung nicht abzusprechen ist, für den qualitativen Nachweis des Mucins oder Nucleins brauchbar ist.

Aus dem bisher Gesagten ersehen wir, wie das Gebiet der schleimbildenden Substanzen, der Mucine und Nucleine sich immer mehr erweitert, mit jeder neuen Entdeckung komplizierter und schwieriger geworden ist. Man fand, dass Landwehrs Gallenmucin kein ächtes Mucin ist, da es keine reduzierende Substanz liefert [8]). Salkowski[7]) entdeckte in der Synovia einen Schleimstoff, den er Synovin nannte. Das Synovin ist Phosphor-frei, gehört also nicht zu den Nucleinsubstanzen und reduziert nicht nach der Spaltung mit verdünnten Säuren, ist also auch kein Mucin; man muss also annehmen, dass es sich hier um einen noch komplizierter gebauten Eiweisskörper handelt.

Um die Schleimfrage noch mehr in Verwirrung zu bringen, entstand mit der Entdeckung neuer Körper, eine

verhängnissvolle Unklarheit in der Nomenklatur, welche, wie die neueste Arbeit Hammarstens[9]), des besten Kenners der Mucine, zeigt, heute noch besteht. Alle diese Momente führen dazu, eine Einteilung der schleimbildenden Körper in bestimmte Gruppen vorzunehmen, und Kossels[10]) Verdienst ist es eine solche aufgestellt zu haben. Wenn auch diese Einteilung keine befriedigende ist, da sie durch den Fortschritt der Wissenschaft jedenfalls umgestossen werden wird, so sei sie doch, weil nach dem heutigen Standpunkte eine bessere fehlt, im folgenden angeführt. Kossel[10]) unterscheidet zunächst zwei Gruppen von schleimbildenden Substanzen, die Schleimbildung durch Mucine (Phosphor-freie Glycoproteide nach Hammarsten) und diejenige durch Nucleine (Phosphorglycoproteide). Beide Gruppen rechnet man zu jener Körperklasse, welche als Proteide (Hoppe-Seyler) oder zusammengesetzte Eiweisskörper bezeichnet werden, und die dadurch charakterisiert sind, dass sie als Spaltungsprodukte einerseits Eiweissstoffe und deren Zersetzungsprodukte, anderseits irgend welche anderen nicht eiweissartigen Stoffe, wie Farbstoffe, Kohlehydrate, Nucleinbasen etc. liefern.

Die Gruppe der Mucine ist die am besten studierte und charakterisiert sich dadurch, dass sie Phosphor-frei ist und beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren neben Eiweiss eine Kupferoxyd reduzierende Substanz, ein Kohlehydrat abspaltet. Man kennt heute bereits eine Reihe von Mucinen genauer, so das Mucin der Submaxillardrüse vom Rind, das Mucin der Sehnenscheiden und des Nabelstranges, sowie die Mucine der Weinbergschnecke. Es ist gelungen diese Körper rein darzustellen, und man hat gefunden, dass sie die wesentlichsten Eigenschaften gemein haben, wenn sie auch, wie oben bemerkt,

durch Löslichkeits- und Fällungsverhältnisse von einander abweichen. In reinem Wasser sind sie unlöslich, löslich in verdünnten alkalischen Flüssigkeiten, vorausgesetzt, dass auch der geringste Ueberschuss an Alkali vermieden wird, fällbar sind sie durch Essigsäure und durch Alkohol, doch bleibt bei Gegenwart von neutralen Salzen, namentlich Kochsalz, die Fällung durch Essigsäure aus. Die bekannte Eiweissreaktion mit Ferrocyankalium in essigsaurer Lösung geben die Mucine nicht. Was die physikalischen Eigenschaften der Mucine anlangt, so sind ihre alkalischen Lösungen filtrierbar und zeigen eine ganz typische fadenziehende Beschaffenheit.

Ueber die zweite Gruppe schleimbildender Substanzen, die Nucleine, haben wir erst in neuester Zeit namentlich durch das Verdienst Kossels nähere Aufschlüsse erlangt. Die Nucleine sind nach ihm Verbindungen von Eiweiss mit einer Phosphor-haltigen organischen Substanz — der sog. Nucleinsäure, welcher ebenfalls die Fähigkeit der Schleimbildung zukommt. Bei weiterer Zersetzung liefern sie Xanthinkörper. Charakteristisch für die Nucleine ist der Phosphorgehalt, sie spalten ebenso wie die Mucine einen reduzierenden Körper ab, doch so, dass sie erst in Eiweiss und Nucleinsäure sich spalten, und letztere bei weiterer Zersetzung die reduzierende Substanz abgiebt. Diese Substanz ist, so kann man mit Bestimmtheit sagen, ein Kohlehydrat. Wenn auch ihre Reindarstellung noch nicht gelungen, so hat man doch ihre Verbindung mit salzsaurem Phenylhydrazin[9]), ihr Osazon, durch öfteres Umkristallisieren chemisch rein dargestellt.

Bekanntlich stehen die Nucleine in naher Beziehung zum wesentlichsten Bestandteil der Zelle, dem Zellkern, und man kann unter gewissen Bedingungen die Zellkerne

veranlassen Nuclein abzugeben, so z. B. durch Einwirkung von Wasser auf Karpfensperma oder durch Behandlung des Lachssperma mit Kochsalzlösung. Man erhält eine zähe, glasig gequollene Masse, welche gegenüber dem Mucinschleim sich durch ihre zähe Beschaffenheit auszeichnet und nur sehr schwer oder gar nicht filtrierbar ist. Mit dieser Thatsache, dass die chemische Reizung der Zellkerne zur Schleimbildung durch Nucleine führen kann, erklärt Kossel die Bildung von schleimigem Eiter beim Blasenkatarrh. Einmal wirkt hier der Kochsalzgehalt des Harnes auf die Eiterzelle, weiterhin das durch Zersetzung des Harnstoffes gebildete kohlensaure Ammoniak. Nach Altmann und Kossel entstehen die Nucleine bei der Pepsinverdauung komplizierterer Körper, die Hammarsten[1]) mit dem Namen Nucleoproteide bezeichnet.

Weiterhin nimmt Kossel noch eine dritte Gruppe schleimbildender Substanzen an, die jedoch keine abgeschlossene Gruppe darstellt. Hier bringt er jene schleimartigen Körper unter, welche weder zu den Mucinen noch zu den Nucleinen gehören, vielmehr noch höher zusammengesetzte Eiweisskörper umfassen, so dass diese dritte Gruppe eine blosse Sammelstelle für alle Substanzen ist, welche in die beiden ersten Gruppen nicht untergebracht werden können. Zu dieser Gruppe gehört der schon von vielen Forschern bearbeitete Schleimstoff der Galle, früher fälschlich Gallenmucin genannt, sowie der von Salkowski dargestellte Schleimsteff der Synovia, das Synovin.

Gehen wir nun zu den Schleimsubstanzen der sog. Schleimhäute des Respirations- und Verdauungstraktus über, so zählte man diese früher meist ohne Weiteres zu der Mucingruppe, obwohl genaue chemische Untersuchungen dieser Sekrete noch gar nicht existieren. Der

Grund für letztere Thatsache ist hauptsächlich darin zu suchen, dass sich diesen Untersuchungen schon aus Mangel an Material grosse Schwierigkeiten in den Weg stellen. Es kommt hinzu, dass die Reingewinnung des Materials, soweit man davon reden kann, äusserst erschwert ist, da wir ja im ganzen Verdauungstraktus auf Nahrungsstoffe in mehr oder weniger veränderter Form stossen, die mit dem Sekrete der Schleimhaut meist eine innige Vermischung erfahren haben. Endlich macht noch der Umstande die Untersuchung bedeutend schwieriger, dass die schleimbildenden Stoffe selbst sehr leicht veränderliche Substanzen sind, die schon durch einfache chemische Manipulationen oder bei etwas erhöhter Temperatur tiefgreifende Veränderungen erleiden. Hat doch Hammarsten gezeigt, dass Mucin von der Weinbergschnecke, sowie aus der Submaxillardrüse vom Rind schon durch Einwirkung verdünnter Alkalien verändert wird. Alle diese Umstände erschweren das Studium der Schleimkörper ganz ausserordentlich, und man wird es erklärlich finden, dass unsere Kenntnis dieser Stoffe heute noch eine so dunkle und lückenhafte ist.

Mit der chemischen Untersuchung des Schleimes aus dem Respirationstraktus haben sich bisher nur sehr wenige Forscher beschäftigt. Abgesehen von den älteren Untersuchungen Biermers haben für uns ganz besonderen Wert die Angaben von meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Müller in Marburg, von welchem eine Reihe von Analysen des Sputums gemacht worden sind, die Herr Dr. Ad. Schmidt[12]) in einer Arbeit über Farbenreaktionen des Sputums veröffentlicht hat. Es gelang Müller in den verschiedenen Sputis eine grössere oder geringere Menge reduzierender Substanz nachzuweisen, die er „faute de mieux“ als Ausdruck

des Mucingehaltes annimmt. Unter Müllers Leitung fand H. Kossel[13]) im pneumonischen Sputum einen vermehrten Gehalt an Phosphorsäure, welchen er auf den hohen Nucleingehalt des pneumonischen Sputums im Gegensatz zum rein bronchitischen Sputum zurückführt. Letzteres enthält nach den Angaben von Renk[14]) die grösste Menge Mucin von allen Sputis. Mit diesen Angaben stimmen die von Herrn Dr. Schmidt gewonnenen Resultate überein, wonach das bronchitische Sputum bei der Färbung mit Triacidlösung die für Mucin charakteristische grüne Farbe zeigte, während das pneumonische Sputum einen roten, jedenfalls nicht von Mucin herrührenden Farbenton annimmt. Es geht aus diesen Untersuchungen hervor, dass ein mucinähnlicher Körper in grösserer Menge im bronchitischen Sputum vorhanden ist, nicht aber oder nur in geringer Menge im pneumonischen Sputum, doch wissen wir über seine Natur nichts Weiteres, als das er die Reduktionsprobe liefert. Eine Reindarstellung des Körpers ist bisher nicht gelungen.

Von den Schleimsubstanzen des Verdauungstraktus ist am besten untersucht das schon erwähnte, von Hammarsten[11]) dargestellte Mucin der Submaxillardrüse vom Rind. Hammarstens Verdienst ist es, ein neues Verfahren zur Reindarstellung dieses Körpers ausgebildet zu haben, welches im Gegensatz zu der alten Methode, der Ausfällung mit Essigsäure, die Vorzüge besitzt, dass man bequemer zum Ziele gelangt und dabei einen ganz reinen, durch ähnliche mitausgefällte Schleimsubstanzen nicht mehr verunreinigten Körper erhält. Von dieser neuen Darstellungsweise ausgehend haben wir die im folgenden Teile dieser Abhandlung

beschriebenen Versuche angestellt, darum sei sie hier etwas ausführlicher mitgeteilt.

Hammarsten extrahiert die von Bindegewebe und Blutgefässen möglichst befreite und dann fein gehackte Drüsenmasse mit destilliertem Wasser, da dieses als Extraktionsmittel hinreichend ist, um grosse Mengen Mucin zu extrahieren und die Anwendung verdünnter Alkalien den Nachteil hat, dass einerseits das Mucin leicht durch sie verändert wird, andererseits grössere Mengen von einem das Mucin verunreinigenden Körper, einem Nucleoalbumin,*) in das Extrakt übergehen. Das schwach alkalisch reagierende, fadenziehende Extrakt wird klar filtriert, und zu je 100 ccm des Filtrates werden 2 ccm einer 7,5% Salzsäure gesetzt, — das Filtrat enthält also 0,15% Salzsäure — wobei sich eine deutliche Fällung zeigt, die jedoch bald verschwindet. Hierauf setzt man sogleich das 4—5fache Volumen destillierten Wassers zu, und das Mucin scheidet sich aus, indem es sich in typischer Weise, als zähe gummiähnliche Masse um den Glasstab windet. Zur weiteren Reinigung wird dann das Mucin, nachdem es mit destilliertem Wasser gut ausgewaschen, vorsichtig in einer Spur Alkali aufgelöst, filtriert und von Neuem nach der angegebenen Weise mit Salzsäure und destilliertem Wasser gefällt. Endlich wird der erhaltene Körper nochmals mit destilliertem Wasser ausgewaschen, wobei er nach längerer Behandlung im Wasser in kleinste Flöckchen zerfällt, dann mit absolutem Alkohol und Aether behandelt. Es resultiert ein weisses Pulver. Hinzuzufügen ist noch, dass Ham-

*) Ich gebrauche hier den Ausdruck Hammersten, im übrigen habe ich die Bezeichnung Nucleoalbumin möglichst vermieden, da dieselbe in der Litteratur keine einheitliche ist.

marsten bei Winterkälte arbeitete, weil seine Versuche bei mittlerer Temperatur misslangen.

Weitere Untersuchungen über Schleimkörper des Verdauungstraktus erstrecken sich ausschliesslich auf den Schleim bei Enteritis mucosa membranacea. Kitagawa[15]) hat diese Versuche zusammengestellt und seine eignen hinzugefügt. Es geht aus seiner Arbeit hervor, dass ein Schleimkörper in den bei dieser Krankheit produzierten schleimartigen Membranen vorhanden ist; eine Reindarstellung dieses Körpers ist wiederum nicht gelungen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Magenschleimhaut des Menschen fand Herr Dr. Schmidt, dass bei den oberflächlich liegenden Magenepithelzellen der schleimige Teil des Zellinhaltes bei der Färbung mit Triacid oder Thionin nicht die für Mucin charakteristische Färbung zeigte, und diese Beobachtung hat Warburg[16]) veranlasst, die Vermutung auszusprechen, dass es sich hier um keinen Schleimkörper handele. Daraufhin hat Herr Dr. Schmidt bereits einige Versuche zur chemischen Isolierung dieses Körpers aus dem menschlichen Magenschleim unternommen. Er ging so vor, dass er aus dem ausgeheberten Mageninhalt den Schleim sorgfältig von beigemengten Mund- und Bronchialschleim trennte und eine chemische Untersuchung des gewonnenen Schleims vornahm; es gelang ihm einen Körper zu isolieren, der nach Salkowski's Methode (s. oben) auf Reduktion geprüft, schon nach 10 Minuten einen positiven Ausfall der Trommerschen Probe gab. Da nach diesen Versuchen das Material erschöpft war, konnte an eine Bestimmung des Phosphorgehaltes nicht gedacht werden. Es war also wiederum der Mangel an Material, der diesen Untersuchungen hindernd im Wege

stand. Infolge dieses Misslingens hat Herr Dr. Schmidt mich veranlasst, seine Versuche von neuem aufzunehmen, aber an geeigneterem Material, und unter seiner Leitung habe ich die im Folgenden beschriebenen Versuche angestellt. Wir wählten als Untersuchungsobjekt das Schwein, weil uns hiervon reichliches Material im hiesigen Schlachthause zur Verfügung stand, und wir hoffen konnten, zu einer Reindarstellung des Schleimkörpers hinreichende Mengen Magenschleim vom Schwein zu erhalten.

Es gelang uns nach vielen, öfters wiederholten Versuchen einen Körper darzustellen, von dem wir annehmen mussten, dass er nicht zu der Mucingruppe gehöre, weil er manche wesentlichen Eigenschaften dieser Substanzen nicht besitzt, dessen Prüfung auf Phosphor jedoch ein unerwartetes Resultat lieferte.

Wir verschafften uns Magenschleim von ganz frisch getöteten Schweinen — die Thiere wurden jedesmal unter unseren Augen geschlachtet — und verwandten auf das Sammeln des Schleimes besondere Sorgfalt, um möglichst reines Material zu gewinnen. Der unangetastete Schweinemagen wurde dadurch, dass seine Innenseite nach aussen gekehrt, seines Inhaltes entledigt und durch vorsichtiges Spülen in kaltem Wasser von den noch anhaftenden Speiseresten vollständig befreit; sodann wurde der auf der Schleimhaut sitzende Schleim mit einem Löffel vorsichtig, ohne Druck auszuüben, abgenommen und gesammelt. Beim Sammeln des Schleimes machten wir die Beobachtung, dass der Magen von solchen Schweinen, die aus der hiesigen Gegend stammten und bis zuletzt reichlich ernährt

wurden, grosse Mengen Schleim lieferte, während in dem Magen von Schweinen, die einen weiten Transport überstanden, also in letzter Zeit schlecht ernährt wurden, fast kein Schleim vorhanden war.

Mikroskopisch betrachtet bestand dieser Schleim aus einer strukturlosen Grundsubstanz, welche beim Zusatz von Essigsäure Gerinnungserscheinungen darbot: in diese strukturlose Grundsubstanz eingebettet sahen wir eine verschieden grosse Anzahl Magenepithelzellen.

Nachdem wir auf diese Weise möglichst reinen Magenschleim von 12 Schweinemägen gewonnen, stellten wir mit dem erhaltenen Schleim einige Vorversuche an. Um die saure Reaktion des Magenschleims, die der Lösung und Extraktion der Schleimkörper hinderlich sein konnte, zu entfernen, setzten wir $1^1/_2$ l ganz verdünnter 0,01% Natronlauge hinzu; der früher sauer reagierende Schleim zeigte jetzt neutrale Reaktion und wurde in 2 Hälften geteilt, die eine Hälfte 24 Stunden auf Körpertemperatur erwärmt, die andere auf Eis gestellt. Am anderen Tage wurden beide Extrakte filtriert und teils mit Salzsäure (nach Hammarstens Angabe auf 100 ccm Extrakt 2 ccm 7,5% Hcl) teils mit Essigsäure in Ueberschuss gefällt. Dabei ergab sich, dass das auf Eis gestellte Extrakt nicht fadenziehend war aber beim Säurezusatz eine geringe feinflockige Fällung zeigte, während das andere Extrakt weder fadenziehend war noch eine Fällung ergab.

Dieser Vorversuch zeigte uns, dass wir, worauf schon Hammarsten[11]), der bei Winterkälte arbeitete, hinwies, bei möglichst niedriger Temperatur arbeiten mussten, und wir stellten alle weiteren Versuche, wo nicht ausdrücklich anders angegeben, im Eiskeller an.

Da Hammarstens Methode der Fällung mit Salzsäure die anerkannt beste zur Darstellung der Mucinkörper ist, gingen wir zunächst zu dieser Methode über. Der Magenschleim enthält schon von Natur eine gewisse Menge freier Salzsäure, wir durften also annehmen durch einfaches Verdünnen mit destiliertem Wasser eine Ausfällung zu erhalten, doch die Proben zeigten jedesmal ein negatives Resultat. Weiterhin versuchten wir, den Schleim mit Natronlauge vorsichtig zu neutralisieren und stellten dann analog den Versuchen Hammarstens durch Zusatz von 2 ccm 7,5% Salzsäure auf 100 ccm des Filtrates und nachfolgendes Verdünnen mit dem 4–5fachen Volumen destillierten Wassers eine Reihe von Versuchen an, deren Resultat ebenfalls negativ ausfiel.

Wir sahen uns daher genötigt, die Salzsäuremethode zu verlassen und auf die alte Methode der Ausfällung mit Essigsäure zurückzugreifen.

Ein weiterer Vorversuch sollte uns zeigen, ob bei verschieden starker alkalischer Reaktion verschiedene Mengen des schleimartigen Körpers in das Extrakt übergingen. Wir verschafften uns also neuen Magenschleim, teilten denselben in 5 gleiche Portionen und setzten hinzu:

I. 50 ccm aqua destillata,
II. 50 ccm 0,02 % Natronlauge,
III. 50 ccm 0,04 % „
IV. 50 ccm 0,16 % „
V. 50 ccm 0,2 % „

Diese 5 Proben wurden nach 12 Stunden filtriert und mit Essigsäure im Ueberschuss behandelt: es ergaben sich folgende Resultate:

I. zeigte keine Veränderung,
II. zeigte deutliche, wenn auch geringe Trübung,
III. zeigte starke Trübung,
IV. zeigte deutlichen weissen Niederschlag
V. zeigte starken weissen Niederschlag.

Kurz zusammengefasst zeigte sich, dass wir um so mehr von dem durch Essigsäure fällbaren, in überschüssiger Essigsäure nicht löslichen Körper erhielten, je stärkere Natronlauge wir zur Extraktion verwandten. Dieser ausgefällte Körper zeigte sowohl bei Anwendung ganz verdünnter als auch stärkerer Natronlauge immer dieselben physikalischen Eigenschaften, woraus wir folgern zu dürfen glaubten, dass es sich nicht um 2 verschiedene Körper handele; besonders auffällig war uns, dass das Extrakt niemals fadenziehend war.

Obwohl wir also wussten, dass bei Anwendung stärkerer Natronlauge grössere Mengen der darzustellenden Substanz in das Extrakt übergehen, so sahen wir trotzdem davon ab, die stärkste unter V. angewandte Natronlauge zur Extraktion weiterhin zu verwenden, da die Schleimkörper durch Alkalien leicht tiefgreifende Veränderungen erleiden. Andererseits wählten wir ebenfalls nicht die unter II angegebene Konzentration der Natronlauge, die eben hinreichte um die saure Reaktion des Schleims zu beseitigen; wir hatten nämlich Grund zu vermuten, dass eine etwas stärkere Konzentration einerseits den Körper nicht weiter verändern würde, andererseits aber ihn in grösserer Menge zu lösen vermag und wählten also als Extraktionsmittel eine 0,1%ige Natronlauge, nachdem die Versuche mit 0,02%iger Natronlauge eine zu geringe Ausbeute an ausgefällter Substanz ergeben hatten.

Nachdem wir nun die beste Darstellungsmethode in dieser Weise ausgeprobt und im Sammeln des reinen

Magenschleims einige Uebung besassen, gingen wir dazu über, einen in grossem Massstabe ausgeführten Versuch vorzubereiten. Um möglichst viel Magenschleim verarbeiten zu können, sammelten wir den Schleim von 40 frischen Schweinemägen, setzten 5 l 0,1 % Natronlauge hinzu und liessen unter öfterem Umrühren 2 Stunden extrahieren, — wir arbeiteten, wie schon oben bemerkt, stets auf Eis. — Sodann wurde das Extrakt ganz klar filtriert und mit Essigsäure im Ueberschuss behandelt, worauf sich ein feinflockiger, voluminöser weisser Bodensatz abschied. Dieser Bodensatz wurde hierauf mit destilliertem Wasser mehrere Tage lang ausgewaschen, bis seine Reaktion fast neutral war, und eine Probe davon wurde mit 7,5% Salzsäure auf den Wasserbade 10 Minuten lang erhitzt, dann abgekühlt und auf Reduktion geprüft. Nach $^1/_2$stündigem Stehen hatte sich am Boden ein deutlicher Niederschlag von rotem Kupferoxydul abgesetzt.

Der erhaltene Bodensatz wurde nun mit destilliertem Wasser weiter gereinigt, bis seine Reaktion vollständig neutral war, dann in einem Minimum Natronlauge aufgelöst, filtrirt und zum zweiten Male mit Essigsäure gefällt. Hierauf wurde der erhaltene Bodensatz wiederum sorgfältig mit destilliertem Wasser ausgewaschen, bis die Reaktion vollständig neutral war. Endlich wurde das Präparat mit absolutem Alkohol in grösseren Mengen behandelt und unter Alkohol aufbewahrt. Die Aetherbehandlung wurde auf Rat des Herrn Prof. Dreser, der unsere Präparate später prüfte, unterlassen, weil erfahrungsgemäss der Aether auf Schleimkörper eine oxydierende Wirkung ausübt und ihnen eine schmutzig gelbe Farbe giebt.

Zum Zwecke einer Vergleichung stellten wir uns

ein zweites Präparat: B, — das erste Präparat sei mit: A bezeichnet — Mucin aus der Submaxillardrüse vom Rind dar, wobei wir dieselbe Methode der Darstellung anwandten. Die Drüsen wurden von Blutgefässen und Bindegewebe möglichst befreit, fein gehackt und mit destilliertem Wasser 2 Stunden extrahiert; hierauf wird klar filtriert – das Filtrat ist stark fadenziehend — und mit Essigsäure im Ueberschuss gefällt, und der um den Glasstab sich windende Mucinklumpen wird in destilliertem Wasser lange Zeit gewaschen, wobei er in Fasern und schliesslich in kleinste Flöckchen zerfällt. Sodann in einer Spur Alkali aufgelöst, filtriert und zum zweiten Male gefällt, wird das Präparat wiederum mehrere Tage lang mit destilliertem Wasser ausgewaschen, dann mit absolutem Alkohol in grossen Mengen behandelt und unter Alkohol aufbewahrt.

Herr Prof. Dreser im hiesigen pharmakologischen Institut hatte die grosse Liebenswürdigkeit, unsere beiden Präparate auf Reduktion und Phosphorgehalt einer genauen chemischen Prüfung zu unterziehen. Präparat A und B wurden zu diesem Zwecke bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, es ergab sich bei Präparat A 0,15 gr Trockensubstanz; eine gleiche Menge des Präparates B wurde in Arbeit genommen. Diese geringen Mengen der zur Verfügung stehenden Substanz mussten natürlicher Weise die Untersuchung auf qualitative Proben beschränken, doch genügten diese exakt ausgeführten qualitativen Proben vollständig zur Entscheidung der vorliegenden Frage, in welche Klasse der Schleimkörper Präparat A einzureihen sei.

Zunächst wurde die Prüfung auf Reduktion angestellt. Die ganze Substanz wurde in einem Reagenzglase mit verdünnter Salzsäure versetzt und im Wasser-

bade erhitzt. Nach etwa ½stündigem Kochen war Präparat A nur wenig angegriffen. Hierauf wurden beide Präparate filtriert, ein kleiner Teil des Filtrates mit Natronlauge alkalisch gemacht und Fehling'sche Lösung hinzugesetzt. Das Resultat war, dass Präparat A nach wenigen Minuten starke Reduktion, Präparat B sofort starke Reduktion zeigte. Rückstand und obiges Filtrat wurden alsdann auf dem Wasserbade eingedampft, getrocknet und mit Soda und Salpeter sehr vorsichtig geschmolzen. Nachdem die Substanz verbrannt und die ganze Masse eine weisse Farbe angenommen, wurde sie in destilliertem Wasser gelöst, filtriert und mit molybdänsaurem Ammon auf Phosphor geprüft. Das Resultat ist, dass weder Präparat A noch B eine Spur von Phosphor zeigen, selbst bei Verarbeitung der ganzen Substanz; ausserdem wurden die Reagentien auf Reinheit geprüft. Nach der Ansicht des Herrn Prof. Dreser war die Menge der Substanz vollkommen hinreichend, um selbst Beimengungen von Phosphaten durch diese Proben zu erkennen; wir halten uns daher berechtigt den Schluss zu ziehen, dass unsere Präparate reine Substanzen, d. h. insbesondere keine Beimengung von Kernsubstanzen resp. Aschebestandteilen enthielten. Präparat B entspricht in allen seinen Eigenschaften dem Submaxillarismucin Hammarstens. Da Präparat A in seinen wesentlichsten chemischen Eigenschaften den Mucinen entspricht, so sehen wir uns veranlasst, nach unsern heutigen Ansichten über Schleimsubstanzen dasselbe zur Gruppe der Mucine zu stellen, jedoch mit dem Bemerken, dass unser Präparat einige auffällige von den Mucinen abweichende Eigenschaften zeigt, nämlich dass es niemals eine fadenziehende Lösung gab und weiterhin nicht mit der Salzsäuremethode Hammarstens darstellbar war.

Es liegt uns fern, es als klar bewiesen anzusehen, dass Präparat A ein neuer, bisher noch nicht gekannter Mucinkörper ist: es wird vielmehr die Aufgabe weiterer eingehender Versuche sein, die Eigenschaften dieses Körpers genauer zu studieren, da mit unsern Versuchen die Menge der dargestellten Substanz erschöpft war. Jedenfalls ist es ein nicht uninteressantes Resultat, das unser Körper geliefert hat, und ich kann nicht umhin den Wunsch auszusprechen, dass weitere Untersuchungen über diese Substanz den unsrigen folgen und mehr Klarheit in die Schleimfrage bringen mögen.

Zum Schlusse mag ausdrücklich hervorgehoben werden, dass es uns nicht ohne Weiteres berechtigt erscheint, die Resultate, welche wir bei der chemischen Untersuchung des Magenschleims vom Schwein gewonnen haben, auf den Magenschleim des Menschen zu übertragen. Vielmehr ist es recht gut möglich, dass hier chemische Unterschiede bestehen. Ein Unterschied, welcher in dieser Hinsicht von Bedeutung ist, mag hier noch kurz angeführt werden. Wenn man frische Magenschleimhaut vom Schwein in derselben Weise unter Anwendung der Ehrlich'schen Triacidlösung mikroskopisch untersucht, wie das für die menschliche Schleimhaut von Warburg [16]) geschehen ist, so zeigt sich, dass von den Oberflächenepithelien im Schweinemagen nur ein Teil und zwar nur die Epithelien der Pylorusschleimhaut dieselben Färbungsverhältnisse zeigen wie alle Epithelien der menschlichen Magenschleimhaut, d. h. dass ihr äusserer, schleimig umgewandelter Teil nicht den für das Mucin chararakteristischen Farbenton annimmt; im Gegensatz dazu zeigen die Epithelien der Fundusschleimhaut beim Schwein die charakteristische Mucinfärbung, und ein grosser Teil der Drüsenzellen im gesamten Magen

verhält sich ähnlich. Näher auf diese Verhältnisse einzugehen ist hier nicht der Ort, möglich, dass hierbei sehr geringe chemische Differenzen, sei es in der Reaktion, sei es in der Zusammensetzung des Schleimkörpers, von Bedeutung sind. Jedenfalls sind diese Verschiedenheiten so auffallend, dass sie davor warnen müssen, die beim Schweinemagen erzielten Resultate ohne Weiteres auf die Verhälnisse beim menschlichen Magen zu übertragen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Schultze für die gütige Durchsicht dieser Arbeit und besonders Herrn Privatdozenten Dr. Adolf Schmidt für die Ueberweisung der Arbeit und die freundliche Beihülfe, durch welche er mich bei der Anfertigung derselben unterstützte, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen. Ferner Herrn Prof. Dreser, der die chemische Prüfung meiner Präparate in liebenswürdigster Weise übernahm, aufrichtigen Dank.

Litteratur.

1) Jernström, Upsala. Läkareförenings Förhandlingar Bd. XV.
2) Hamarsten, Pflügers Archiv XXXVI, p. 373.
3) Landwehr, Zeitschrift f. physiol. Chemie V, p. 371; VIII, p. 114.
4) Hammarsten, Pflüger Archiv XXXIX, p. 193.
5) Landwehr, Zeitschrift f. physiol. Chemie V, p. 371; VI, p. 74; VIII, p. 114.
6) Walter, Zeitschrift f. physiol. Chemie XV, p. 477.
7) Salkowski, Virchows Archiv Bd. 131, p. 304.
8) Paijkull, Zeitschrift f. physiol. Chemie XII, p. 196.
9) Hammarsten, Zeitschrift f. physiol. Chemie XIX, Heft 1.
10) Kossel, deutsche medicin. Wochenschrift, 1891, p. 1297.
11) Hammarsten, Zeitschrift f. physiol. Chemie XII, p. 163.
12) Ad. Schmidt, Berliner klin. Wochenschrift 1893, Nr. 10.
13) H. Kossel, Zeitschrift f. klin. Medicin XIII, p. 149.
14) Renk, Zeitschrift f. Biologie XI, p. 102.
15) Kitagawa, Zeitschrift f. klin. Medicin VIII, p. 9.
16) Warburg, Inaugural-Diss. aus d. medicin. Klinik zu Bonn, 1894.

Lebenslauf.

Am 20. Oktober 1871 wurde ich, Werner Cremer, als Sohn des Kaufmanns Conrad Cremer und seiner Gattin Antonie, geb. Clément, zu Köln geboren. Nach Absolvierung der Elementarschule besuchte ich zuerst das königl. kath. Gymnasium an der Apostelkirche zu Cöln von Ostern 1881 — 1887, dann von 1887 an ebendaselbst das königl. Kaiser Wilhelm Gymnasium, wo ich Ostern 1891 das Zeugnis der Reife erhielt. Sodann widmete ich dem Studium der Medicin zuerst in Bonn bis Ostern 1892, dann in Marburg bis Herbst 1893, wo ich am 7. März 1893 das Tentamen physikum bestand, dann bis Ostern 1894 in Leipzig, von da ab wieder in Bonn. Das Examen rigorosum bestand ich am 8. Februar 1895.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Bonn: Binz, Bohland, Doutrelepont, Eigenbrodt, Finkler, Fritsch, Hertz †, Koester, Krukenberg, Kruse, Nussbaum, Pelman, Saemisch, Schaaffhausen †, Schieffer-decker, Schmidt, Schultze, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, v. la Valette St. George.

In Marburg: Ahlfeld, v. Büngner, Gasser, Külz † Marchand, Melde, Meyer, Müller, Plate, Sandmeyer, Strahl, Tuczek, Zincke, Zumstein.

In Leipzig: Curschmann, F. A. Hoffmann, Karg, Romberg, Thiersch.

Allen diesen hochverehrten Herren meinen aufrichtigsten Dank!